

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 60224629  
PUBLICATION DATE : 09-11-85  
  
APPLICATION DATE : 23-04-84  
APPLICATION NUMBER : 59081649

**BEST AVAILABLE COPY**

APPLICANT : KAO CORP;

INVENTOR : HARA KENJI;

INT.CL. : A61K 35/78

TITLE : INHIBITOR COMPOSITION FOR IN VIVO LIPOPEROXIDE FORMATION

ABSTRACT : PURPOSE: The titled composition containing a crude drug extract having an antioxidanting ability.

CONSTITUTION: An inhibitor composition for in vivo lipoperoxide formation containing a crude drug extract prepared by extracting a crude drug, e.g. allspice, rosemary, sage, paprika, pepper, cinnamon, clove, coriander, fennel, garlic, ginger, etc. with a solvent, e.g. ethanol, acetone, n-hexane, water or liquid edible fat or oil. The resultant composition can be formulated into a pharmaceutical by mixing a drug, e.g. tocopherol, ascorbic acid or glutathione, regarded as improving abnormality in in vivo lipoperoxide and a required excipient, etc. therewith. The dosage form is preferably an oral pharmaceutical, e.g. tablet, pill or drink, but can be administered as a parenteral pharmaceutical to expect local effect. The dose thereof is 1~100mg/kg.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-224629

⑫ Int.CI.\*

A 61 K 35/78

識別記号

ADN 庁内整理番号

7138-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)11月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 6 頁)

⑭ 発明の名称 生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物

⑮ 特 願 昭59-81649

⑯ 出 願 昭59(1984)4月23日

⑰ 発明者 原 健 次 宇都宮市氷室町1022-53

⑱ 出願人 花王石鹼株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑲ 代理人 弁理士 有賀 三幸 外2名

明細書

1. 発明の名称

生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物

2. 審査請求の範囲

1. 抗酸化能を有する生薬抽出物を含有する生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物。

2. 生薬がローズマリー、サルビア、オールスパイス、パプリカ、胡麻およびタイムの群から選ばれたものである特許請求の範囲第1項記載の生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物。

3. 制剤が経口製剤である特許請求の範囲第1項若しくは第2項記載の生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物に

物に関し、更に詳しく述べては、抗酸化能を有する生薬抽出物を含有する、生体内過酸化脂質がその原因の要因となつてゐる種々の疾患を予防することを目的とする生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物に関する。

近年、生体内過酸化脂質に関する研究の進歩は著しく、過酸化脂質がもつ生理的傾向と病理的作用、例えば脳、心臓、血管、肺臓、肝臓等の臓器や皮膚、眼、血小板を含む血球等の機能や病変の一端に過酸化脂質が関与していることが明らかにされている。そして、過酸化脂質は脳梗塞で代表される脳血管障害、未熟児網膜症、眼球あるいは角膜などの炎症、心筋梗塞あるいは狭心症のような虚血性心疾患、放射線肺炎、肺気腫、肝障害における炎症

特開昭60-224629(2)

化炭素肝障害、ヘロセン麻酔後肝障害、潰瘍肝炎、肝硬変非代償期、脂肪肝、アルコール性肝炎、またコントロール不良の糖尿病、糖尿病性血管障害、Ⅱ型家族性高コレステロール血症、痛風、女子湿皮症、肝斑、腋臭、皮膚癌、妊娠中毒症、癌末期等の種々の疾の一因であることが知られている。

これら生体内過酸化脂質異常を改善する薬物もいくつか知られており、例えばトコフェロール酸、アスコルビン酸、グルタチオン、カロチノイド、スーパーオキシドデスマスター、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどが挙げられるが、これらの薬物は必ずしも満足できるものではなかつた。

本発明者は、斯かる実状において生体内過

酸化脂質生成抑制剤について種々検討した結果、特定の生薬抽出物を生体内に投与すると、生体内の過酸化脂質の生成を極端に抑制できることを見い出し、生体内過酸化脂質生成抑制剤を完成した。

すなわち、本発明は抗酸化能を有する生薬抽出物を含有する生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物を提供するものである。

本発明において使用する抗酸化能を有する生薬抽出物を得る生薬としては、オールスパイス、アニス(茴香、ウイキヨウ)、バジル、キヤラウエー、カルダモン、シナモン(桂皮)、クローブ(丁子)、コリアンダー(故葉)、フエンネル、ガーリック(大蔥)、シンジマー(生姜)、サンショウ、ペイリーブス、マ

スターード、ナツメグ(肉豆蔻)、オニオン(玉葱)、パセリ、ペパー、サフラン、ローズマリー、サルピア、タイム、ターメリック(薑金)、パニラ、パプリカ、クローブ、胡麻、ヨクイニン、柴胡、黄連、五味子、五倍子、厚朴、大黃、山茱萸、牡丹皮等が例示されるが、就中、ローズマリー、サルピア、オールスパイス、パプリカ、胡麻、タイムが好ましい。これらの抗酸化能を有する生薬抽出物(以下、単に生薬抽出物という)は、食品添加物として用いられているものであり、極めて毒性の低いものである。

生薬抽出物の調製は通常の方法により水、親水性有機溶媒、含水親水性有機溶媒、他の有機溶媒又は液体状食用油脂等を抽出溶剤と

して使用して行なわれる。生薬抽出物の抽出処理に用いる溶媒としては、エタノール、アセトン、メタノール、エチレンクロライド、エチルエーテル、プロピレンクリコール、グリセリン、ローハキサン、石油エーテル、石油ベンジン、水、液体状食用油脂等が挙げられ、安全性、操作性の面から、エタノール、アセトン、ローハキサン、水、液体状食用油脂が特に好ましい。これらの溶媒は、それぞれ単独でも、あるいは、混合しても用いることが可能である。そして、例えば極性溶媒と水との混合液を用いる場合は、極性溶媒の濃度が40重量% (以下、%で示す)以上、特に60%以上とすることが好ましい。また、極性溶媒と非極性溶媒との混合液を水に混ぜ

て使用する場合、極性溶媒と非極性溶媒との混合液の濃度は5%以上であれば良い。

この抽出工程は、原料の生葉乾燥物に対して等重量以上の溶媒を用いて、室温で1時間以上、また必要によつては加温して行なうことも可能である。なお、通常、抽出物としてはこの抽出液から溶媒を留去したもの用いられるが、抽出処理に用いた溶媒がエタノール、グリセリン、プロピレングリコール又はこれらと水との混合物の場合には、抽出液をそのまま使用することもできる。

本発明の生体内過酸化脂質生成抑制剤には、生葉抽出物单独であるいはすでに知られている生体内過酸化脂質異常を改善するといわれている薬物、例えはトコフェロール類、アス

コルビン酸、グルタチオン、カルチノイド、スーパー・オキシドテスマターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどと共に、製剤化に必要な賦形剤、添加剤、基剤等と混合し、常法により製剤化することができる。

本発明の生体内過酸化脂質生成抑制剤は、その効果を高めるために、錠剤、丸剤、顆粒剤、ドリンク剤、カプセル剤等の経口製剤として投与するのが望ましいが、局所的な効果を期待する場合は、注射剤、坐剤、軟膏剤等の非経口剤としても投与できる。すなわち、本発明抑制剤の剤型は、疾患の種類等に応じて適宜選択すればよい。

本発明の生体内過酸化脂質生成抑制剤の投与量は、疾患の種類及び投与方法により與さ

るが、1日1g/kg～100g/kgが適当である。

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

#### 実施例1

ローズマリー、サルビア及びオールスパイスのアセトン抽出物を製造し、その過酸化脂質生成抑制作用について下記方法により試験した。

##### 〔ローズマリー・アセトン抽出物の製造〕

ローズマリー粉末1kgにアセトン3kgを加え、室温で3時間抽出後、抽出液を伊過する。この伊液をロータリーエバポレーターにて濃縮、溶媒を完全に除去すると、抗酸化能を有するローズマリー抽出物170gを得る。

##### 〔サルビア・アセトン抽出物の製造〕

サルビア粉末1kgにアセトン3kgを加え、上記ローズマリーの場合と同様の操作を行なうと、抗酸化能を有するサルビア抽出物145gを得る。

##### 〔オールスパイス・アセトン抽出物の製造〕

オールスパイス粉末1kgにアセトン3kgを加え、上記ローズマリーの場合と同様の操作を行なうと、抗酸化能を有するオールスパイス抽出物120gを得る。

##### 〔試験方法〕

SD系雄性ラット(11週令、平均体重約300g)を、上記のローズマリー、サルビア及びオールスパイス抽出物0.1gを含有する飼料(第1表)で1週間飼育したのち、ラットに四塩化炭素(過酸化脂質誘引物質) -

流動パラフィン混合液(1:1, v/v)を  
2.5 ml/4経口投与した。なおコントロール  
には同量の流動パラフィンを用いた。

投与3時間後、屠殺、採血後、門脈から、  
氷冷生理食塩水にて、肝臓の灌流を行なつた。  
得られた血清中の過酸化脂質、GOT、GPTを  
和光純業(株)の測定キットにて、また肝臓組織  
中の過酸化脂質を八木法(ObKawa,H., et  
al., Anal.Biochem., 95, 351-358 (1979))  
に準じて測定した。その結果を第2表に示す。

第1表

| 成 分         | 飼 料     |        | 抽出物含有食 |
|-------------|---------|--------|--------|
|             | コントロール食 | 抽出物含有食 |        |
| 大豆油         | 10%     | 10%    | 10%    |
| カゼイン        | 20      | 20     | 20     |
| α-スターナ      | 59.8    | 59.7   | 59.7   |
| セルロース       | 4       | 4      | 4      |
| ビタミン(ヘパー配合) | 2       | 2      | 2      |
| ミネラル(ヘパー配合) | 4       | 4      | 4      |
| 粗化コリン       | 0.2     | 0.2    | 0.2    |
| 抽出物*        | -       | -      | 0.1    |

\* ローズマリー、サルビア又はオールスパ  
イス抽出物。

以下余白

以下余白

第2表

|  | コントロール食     |                   | ローズマリー抽出物<br>含有食 |                   | サルビア抽出物<br>含有食 |                   | オールスパイス抽出物<br>含有食 |                   |
|--|-------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|  | 流動パラフィン     | 流動パラフィン<br>+四塩化炭素 | 流動パラフィン          | 流動パラフィン<br>+四塩化炭素 | 流動パラフィン        | 流動パラフィン<br>+四塩化炭素 | 流動パラフィン           | 流動パラフィン<br>+四塩化炭素 |
| 血清過酸化脂質<br>(nmole <sup>2</sup> /ml)          | 5.93±1.62   | 4.51±1.60         | 5.91±1.48        | 4.17±1.84         | 5.85±1.33      | 3.98±1.66         | 5.88±1.67         | 4.01±1.29         |
| 肝臓過酸化脂質<br>(nmole <sup>2</sup> /mg<br>プロテイン) | 6.00±0.90   | 7.42±1.00         | 6.29±0.78        | 6.10±1.11         | 6.85±0.84      | 6.05±0.98         | 6.15±0.57         | 5.83±0.99         |
| 血清 GOT<br>(IU/l)                             | 76.86±13.69 | 149.81±<br>84.97  | 82.71±20.67      | 108.21±23.1       | 76.83±17.2     | 99.14±8.35        | 86.42±11.00       | 105±3.48          |
| 血清 GPT<br>(IU/l)                             | 23.10±5.60  | 57.48±18.77       | 21.72±2.94       | 31.16±8.61        | 25.92±4.13     | 35.28±3.17        | 19.22±1.89        | 34.26±5.67        |

特開昭60-224629 (5)

第2表に示す如く、四塩化炭素投与により、肝組織に過酸化脂質の増加が認められたが、ローズマリー、サルビア又はオールスパイス抽出物の前投与によりその増加が抑制された。またGOT、GPTの増加も著しく抑制されたことから、ローズマリー抽出物は、過酸化脂質の増加に起因すると考えられる肝障害の防止に有効であることが認められた。

#### 実施例2

精製中鎖脂肪酸トリグリセライド(花王フード(株)製:商品名「ココナードEX」、脂肪組成:カプロン酸0.5%、カプリル酸97.8%、カプリン酸2.2%)95.0%に99.9%エタノール5.0%を添加し、さらに3.0%のパプリカを添加する。やるやかに

攪拌しながら5時間放置後、伊通し、パプリカを除去する。さらに減圧下エタノールを除去し、常法によりソフトゼラチンカプセルに300粒充填する。

#### 実施例3

実施例1で用いたローズマリーのアセトン抽出物を充分乾燥させたもの、その5倍量の精製中鎖脂肪酸トリグリセライド(実施例3)及び等量の天然ビタミンEと混合し、常法によりソフトゼラチンカプセルに100粒充填する。

#### 実施例4

下記組成物を添加しての自己乳化型のドレッシングを得た。

組成:

パプリカ抽出物(実施例2) 97.6  
ポリオキシエチレンソルビタ  
ンモノオレエート 8  
(花王アトラス(株)製:ツイーン80)

#### 実施例5

サルビア1kgにエタノール2.5kg、水2.5kgを加え、45℃にて5時間抽出後、抽出液を伊通し、サルビアのエタノール-水抽出液を4.5kg得る。この抽出液を用い、生体内過酸化脂質生成抑制飲料を製造する。

組成:

|          |         |
|----------|---------|
| ①リンゴ酢    | 10.0重量部 |
| ②クエン酸    | 5.0     |
| ③アスコルビン酸 | 0.5     |
| ④カフェイン   | 0.5     |

|            |      |
|------------|------|
| ⑤グラニュー糖    | 13.0 |
| ⑥蜂蜜        | 20.0 |
| ⑦サルビア抽出液   | 10.0 |
| ⑧ミネラルウォーター | バランス |
| <hr/>      |      |
|            | 1000 |

①~④を充分攪拌溶解後、伊通し、ボトルに詰め、殺菌後製品とする。

#### 実施例6

オールスパイス1kgにローヘキサン3kgを加え、室温で12時間抽出後、抽出液を伊通する。この伊液をロータリーエバポレーターにて、溶媒を完全に除去すると、抗酸化能を有するオールスパイス抽出物19.0%を得る。この抽出粉末を用い、生体内過酸化脂質生成抑制錠剤を製造する。

特開昭60-224629(6)

手続補正書(自発)

昭和59年5月25日

特許庁長官若杉和夫殿

①オールスパイス抽出粉末 84.2%

②コーンスターク 4.0

③結晶セルロース 83

④カルボキシメチルセルロース 3.5

スカルシウム  
①～④をよく混合し、乾式顆粒圧縮法によ  
り400mgを丸打候し、1日3錠を服用する。

以上

出願人 花王石鹼株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 小野信夫

1. 事件の表示

昭和59年特許第81649号

2. 発明の名称

生体内過酸化脂質生成抑制剤組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

名称 (091)花王石鹼株式会社

代表者 丸田芳郎

4. 代理人

住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)  
共同ビル 電話(669)0904代

氏名 (6870)弁理士 有賀三幸

住所 同上

氏名 (7756)弁理士 高野登志雄

住所 同上

氏名 (8632)弁理士 小野信夫

5. 補正命令の日付

自発

特許庁

59.5.26

6. 補正の対象

明細書の「発明の詳細を説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 明細書中、第10頁最下行

「過酸化脂質誘引物質」とあるを

「過酸化脂質起因物質」と訂正する。

(2) 同、第11頁第8行

「ohKewa」とあるを

「Ohkawa」と訂正する。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**